



PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22648>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Orale schimmelinfecties bij patiënten met of zonder afweerstoornissen

S.B. Debast

arts-assistent

Dr. J.F.G.M. Meis

medisch microbioloog

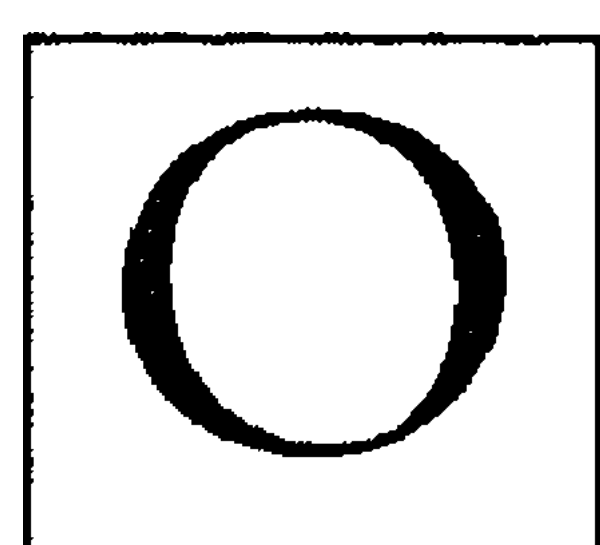
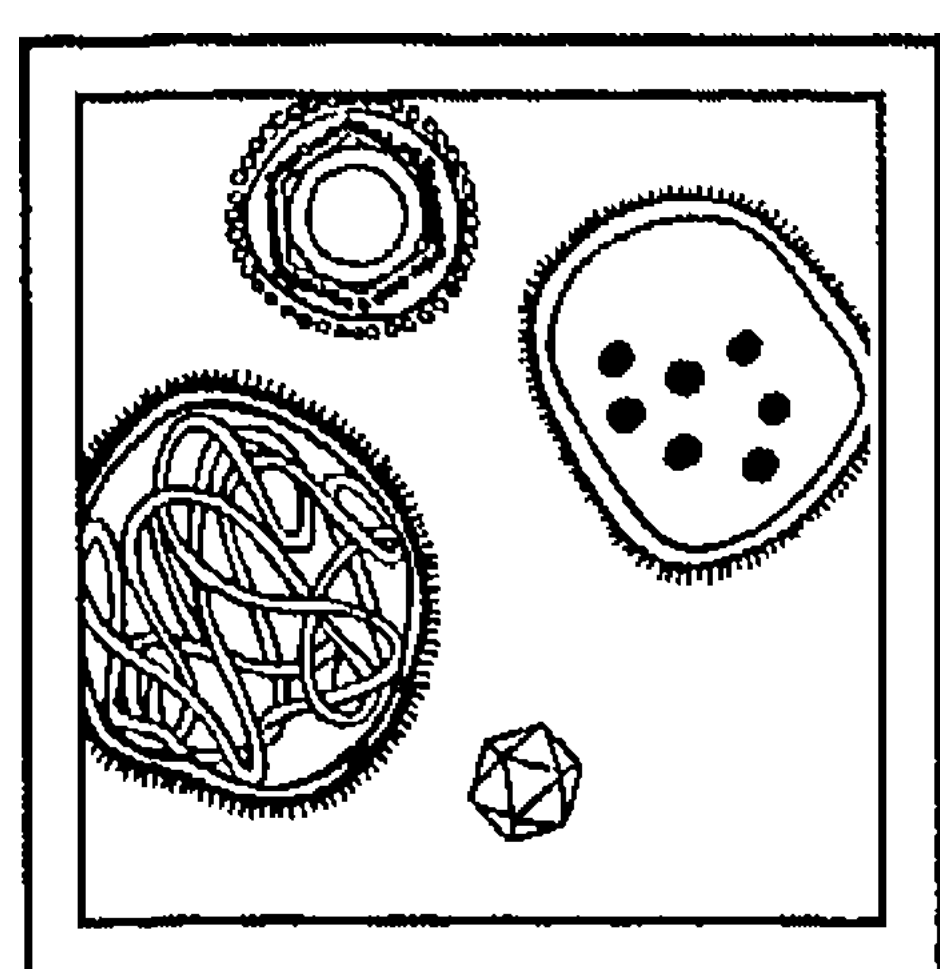
Afdeling Medische Microbiologie,

Academisch Ziekenhuis St.-Radboud,

Nijmegen

Een voor de mens pathogene schimmel kan een oppervlakkige of gegeneraliseerde infectie veroorzaken. Een bekende oppervlakkige mycose is de orofaryngeale mycose, die meestal wordt veroorzaakt door *Candida albicans*. Risicofactoren zijn: een lokaal en algemeen verminderde weerstand of een verblijf in de tropen of andere gebieden waar 'zeldzame mycosen' endemisch voorkomen.

Sleutelwoorden: afweerstoornis, orofaryngeale mycose, schimmelinfecties.



Ofschoon er meer dan honderdduizend schimmelsoorten bestaan, zijn er slechts enkele pathogeen voor de mens. Een humane pathogene schimmel kan een oppervlakkige of gegeneraliseerde infectie veroorzaken. Een bekende oppervlakkige schimmelinfectie is de orofaryngeale mycose.¹

De bekendste verwekker van een orale schimmelinfectie in de huisartspraktijk is *Candida albicans*, die de zogenaamde 'spruw' veroorzaakt (fig. 1). *Candida albicans* is een bij mens en dier commensaal levende gist van de slijmvliezen. In combinatie met een lokaal of algemeen verminderde weerstand kan deze commensaal daarentegen ernstige aandoeningen van het slijmvlies en zelfs invasieve ziekten veroorzaken. Het is dan ook van belang onderscheid te maken tussen patiënten met of zonder afweerstoornis.^{1,2,3}

Gegeneraliseerde en diepe (subcutane) mycosen door andere schimmels dan *Candida* waarbij eveneens orofaryngeale laesies kunnen voorkomen, worden meestal in een patiëntenpopulatie met een verminderde weerstand aangetroffen. Soms worden deze infecties echter ook bij 'gewone' patiënten gevonden, vooral na verblijf in de tropen of andere gebieden waar deze infectieziekten endemisch voorkomen.⁴

Door het stijgend aantal patiën-

ten met verminderde afweer, migranten en reizigers naar tropische landen, zal ook de huisarts worden geconfronteerd met de diagnostiek en behandeling van diverse (orofaryngeale) mycosen. In dit artikel zal een overzicht worden gegeven van de diagnostiek en therapie van verschillende orale schimmelinfecties bij patiënten met of zonder afweerstoornissen.

DE PATIËNT MET NORMALE AFWEER

Orale candidose

Candida is een commensaal, die bij ongeveer 50% van de gezonde bevolking uit de mond kan worden geïsoleerd.^{2,3} In geval van lokale en/of algemene veranderingen die de groei van *Candida* begunstigen, verschijnen de pseudohyfen en treden ziekteverschijnselen op (tabel 1).^{1,2,3} In het algemeen zijn de klachten mild: branderige pijn, vermindering van smaak en slikklachten.

Er worden drie vormen van orale candidose onderscheiden: de pseudomembraneuze, de atrofische en de hyperplastische vorm.^{1,2} De pseudomembraneuze vorm ofwel spruw ('oral thrush') is de meest voorkomende klinische presentatie van orofaryngeale candidose. Kenmerkend zijn de witte, scherp begrensde laesies, die kunnen worden verwijderd met achterlating van een erythematieuze, soms erosieve bodem (fig. 2). De atrofische ofwel erythematieuze vorm van orale can-



Figuur 1. Het klinische beeld van orale candidose. (Foto: Pfizer B.V.)

didose vertoont roze-rode, maculaire laesies en wordt door het ontbreken van de witte laesies vaak niet herkend (fig. 3).

Een bijzondere manifestatie hiervan is de angulaire cheilitis; roodheid en fissuurvorming in de mondhoek. Een derde vorm van candidose is de *hyperplastische* vorm ofwel leukoplakie. Hierbij ziet men net als bij de pseudomembraneuze vorm witte laesies in de mond (fig. 4). Het is van belang deze twee vormen van orale candidose goed van elkaar

te onderscheiden, omdat leukoplakie maligne kan ontaarden. Een essentieel verschil is het wel (pseudomembraneuze) of niet (leukoplakie) weg kunnen vegen van de witte laesies (tabel 2).² Een andere vorm van leukoplakie is de zogenaamde 'harige leukoplakie'. Hierbij ziet men eveneens witte plekken, zich meestal tot de tongrand beperkend, wisselend van grootte, onscherp begrensd met een licht verheven, rimpelig of 'harig' oppervlak. Dit is een door het Epstein-Barr-virus ver-

oorzaakte tonglaesie bij patiënten met een HIV-infectie.^{2,3} Een differentiële diagnose van witte of erosieve-ulcereuze plekken in de mond is weergegeven in tabel 3.³

Omdat een orale candidose uiting kan zijn van een nog niet onderkende, algemeen verminderte weerstand, dient men zich altijd af te vragen welke factoren de groei hebben bevorderd, en als hierop geen direct antwoord kan worden gevonden, is verder onderzoek geïndiceerd.^{1,3}

Voor het aantonen van *Candida albicans* kan men van een uitstrijk een direct microscopisch preparaat in KOH-20% of een Gramkleuring maken, waarin gistbolletjes en soms pseudohyfen aangetoond kunnen worden (fig. 5). Daarnaast kan deze gist betrekkelijk eenvoudig worden gekweekt op een speciale voedingsbodem, waarbij de groeidichtheid een maat kan zijn voor de effectiviteit van een eventuele therapie.^{2,3} Er is pas sprake van een infectie in geval van een positieve kweek, gecombineerd met een voor deze verwekker typische, klinische symptomatologie.

Vaak verdwijnt candidose spontaan na het wegnemen van de (iatrogene) oorzaak, bijvoorbeeld na het beëindigen van een antibioticumkuur. In andere gevallen is lokale behandeling met een antimycoticum, zoals nystatine, amfotericine B (Fungizone) of miconazol (Daktarin), voldoende.^{3,5}

Importmycosen

Door het toenemend aantal migranten en reizigers naar 'verre landen' zal ook de huisarts geconfronteerd kunnen worden met minder bekende mycosen. Een aantal van deze ziekten veroorzaakt naast gegeneraliseerde

TABEL 1.

Predisponerende factoren voor orale candidose
(aangepast naar Koks et al. 1993).²

Algemene factoren

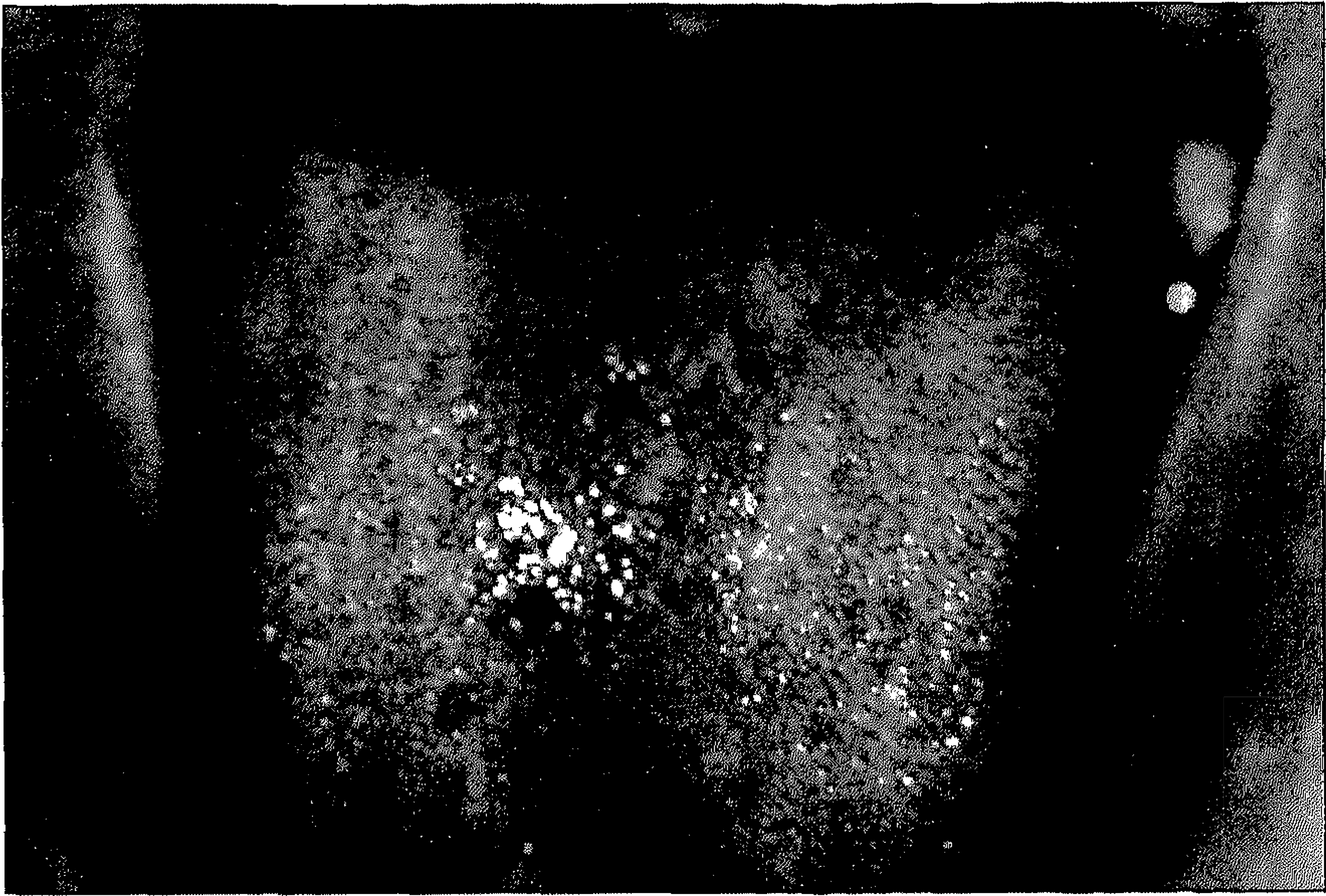
Diabetes mellitus
Fysiologisch: jonge kinderen, bejaarden
Gebruik breed-spectrumantibiotica
Xerostomie (droge mond)
Voedingsdeficiënties: ijzer
Immunosuppressie: chemotherapie, corticosteroiden, AIDS

Lokale factoren

Lokale medicatie: antibiotica, corticosteroiden
Slechtzittende gebitsprothese
Slechte mondhygiëne
Ulceraties door een aandoening die eraan ten grondslag ligt



Figuur 2. Spruw aan het slijmvlies van de wang. (Foto: J. van der Stek, Rotterdam.)



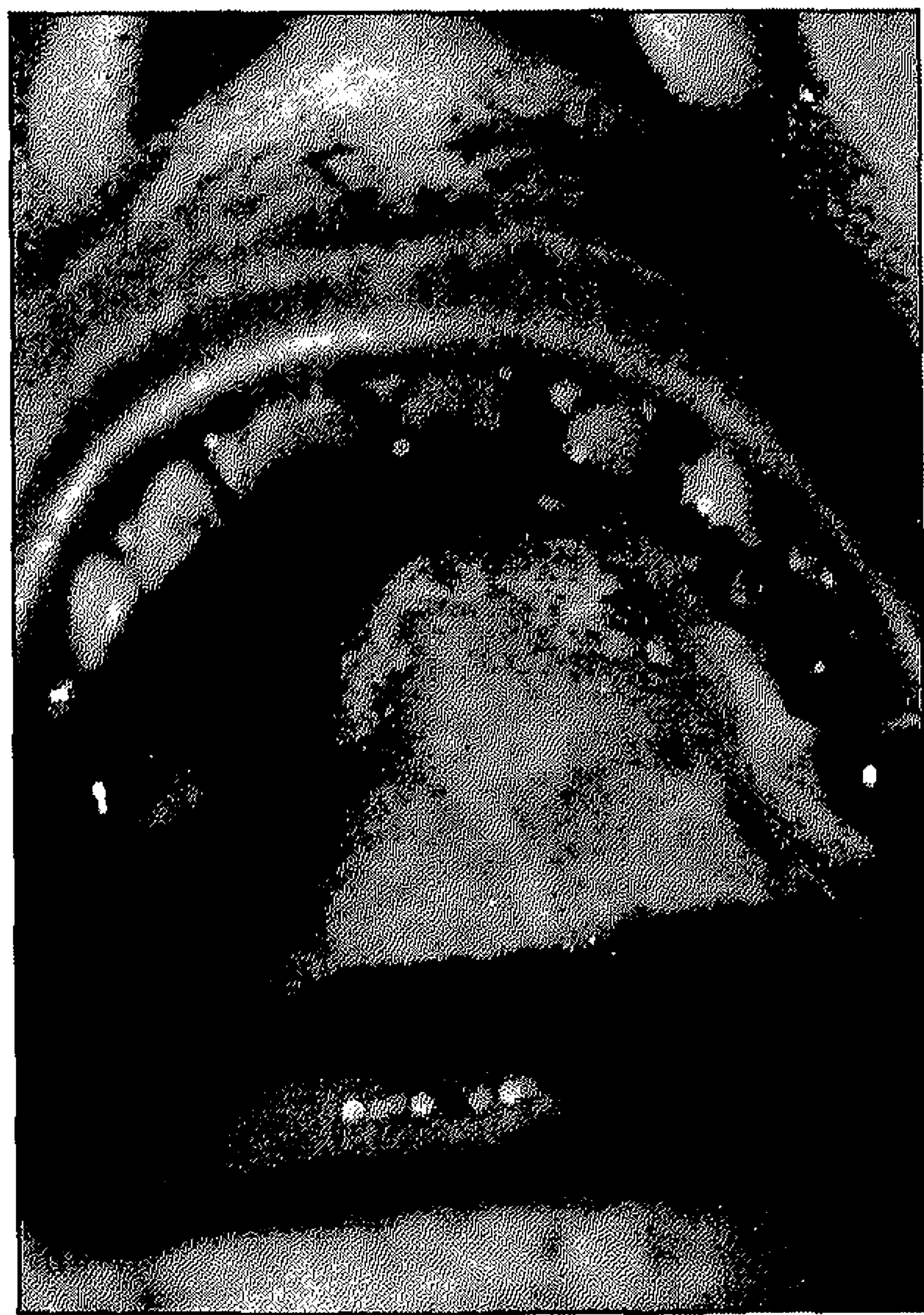
Figuur 3. Acute, atrofische candidose van de tong. (Foto: J. van der Stek, Rotterdam.)

symptomen (vaak luchtwegen) ook karakteristieke laesies in de mond. Er wordt hier volstaan met de beschrijving van één import-ziekte: histoplasmose.

Histoplasma capsulatum is een in de grond voorkomende schimmel, die voornamelijk in het cen-trale deel van de Verenigde Sta-

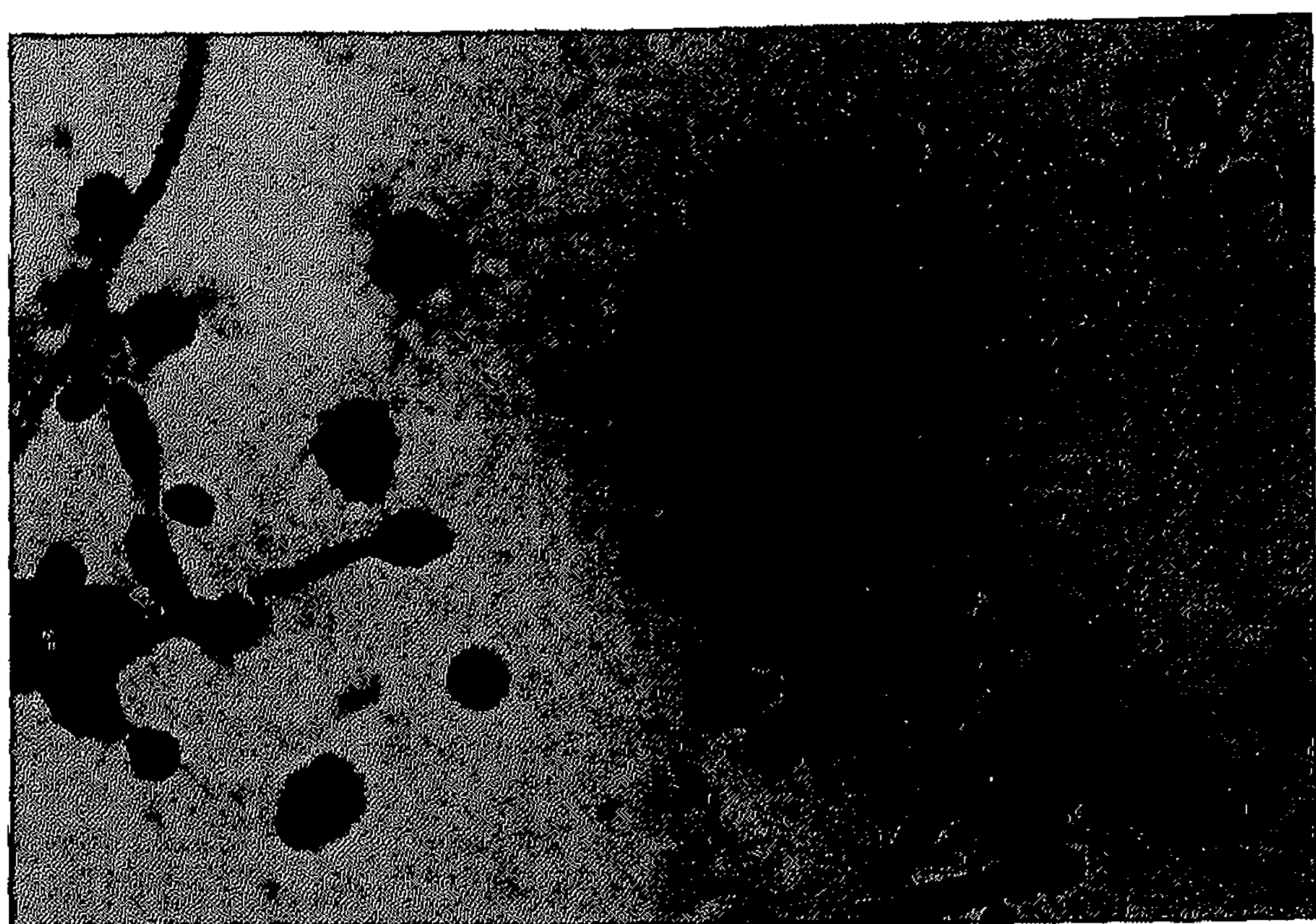
ten (Ohio en Mississippivalei), in Centraal- en Zuid-Amerika, Afrika, India, het Verre Oosten en Australië wordt gevonden. In-fectie vindt plaats door inhalatie van sporen, die in de gastheer transformeren naar een intracel-lulaire pathogene gistvorm. In de Verenigde Staten is histoplasmo-se de meest frequent gediagnosti-seerde, gegeneraliseerde mycose. Ongeveer 70% van de volwasse-nen in endemische gebieden is

geïnfecteerd. De ziekte presen-teert zich meestal als acute of chronische luchtweginfectie, maar ook mucocutane laesies zijn in 3-25% van de gevallen aanwezig. De laesies beginnen meestal als nodi of verheven plaques op de tong die uiteindelijk ulcereren. Ook de huid, zoals de neus en andere slijmvliesmembranen (pe-nis, tonsillen, palatum, larynx) kunnen hierbij betrokken zijn. Vaak worden orale ulceraties



Figuur 4. Chronische, hyperplastische candidose van het zachte gehemelte. (Foto: J. van der Stek, Rotterdam.)

TABEL 2. Klachten en symptomen bij verschillende typen orale candidose.		
Type	Lokalisatie	Symptomen
Pseudomembraneus (= spruw)	palatum, oropharynx, wangslijmvlies	witte, crèmeachtige laesies (eenvoudig te verwijderen) erythemateuze bodem soms pijnlijk indien mucosa erosief
Atrofisch (= erythemateus)	palatum, tong tandvlees, mondhoek	roze/rode maculaire laesies vaak pijnlijk (fissuren)
Hyperplastisch (= leukoplakie)	wangslijmvlies lippen, tong	witte, pijnlijke plaques (niet te verwijderen) kan maligne ontaarden



Figuur 5. Het microscopische beeld van *Candida albicans* (kleuring volgens Gram).

voorafgegaan door een pijnlijke dysfagie.^{6,7} In geval van een infectieziekte is het belangrijk te informeren naar eventuele verre reizen, recent en in het verleden. Het is bekend dat bij weerstandsdaling door een immuunstoornis een jarenlang sluimerende *Histoplasma*-infectie kan reacteren en dissemineren, en zelfs fataal kan verlopen.⁷

De diagnose histoplasmose wordt gesteld op het typisch microscopische beeld van een biopt en door het kweken van het micro-organisme op speciale voedingsbodems. Daarnaast kan er bij patiënten uit niet-endemische gebieden worden gekeken naar specifieke antistoffen (complementbindende en precipiterende antistoffen) in het bloed. Daarnaast is het mogelijk een huidtest uit te voeren op histoplasmine.^{6,7}

DE PATIËNT MET AFWEERSTOORNIS

Een stoornis in de (cellulaire) immuniteit kan leiden tot een aantal ernstige mycosen. Drie belangrijke verwekkers van mycosen bij patiënten met een verminderde immunologische weerstand zijn *Candida*, *Aspergillus* en *Mucor*. Diagnostiek en behandeling in deze patiëntenpopulatie zal meestal intramuraal plaatsvinden. Echter, door het toenemend aantal mensen dat door de hemaatoloog en oncoloog poliklinisch wordt behandeld, zal ook de huisarts meer betrokken worden bij de vaak langdurige onderhoudstherapie en de vervolgccontroles van deze patiënten.

Orale candidose

Een verminderde cellulaire afweer, zoals bij een HIV-infectie

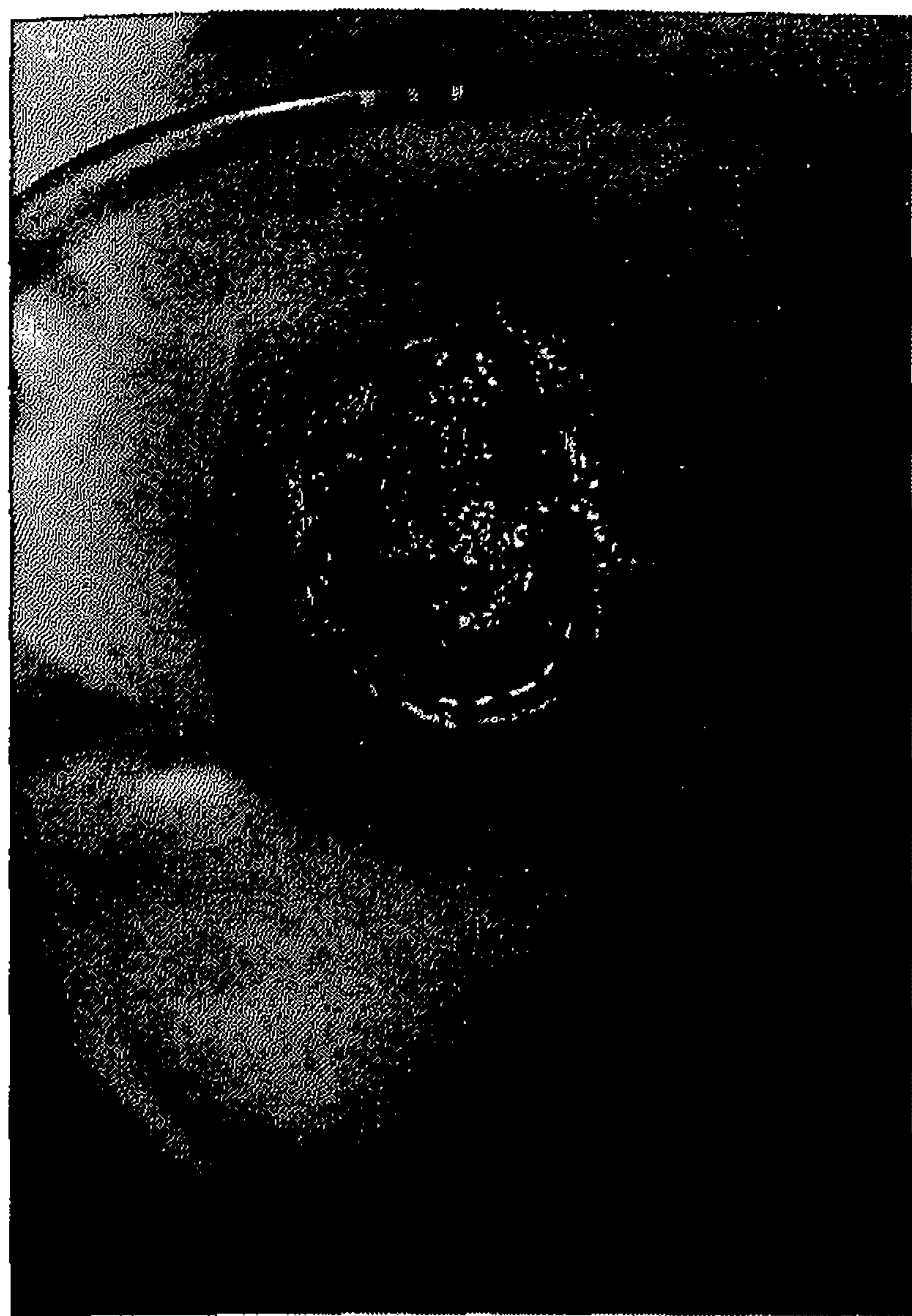
of een hematologische aandoening, is een belangrijke predisponerende factor voor een orale candidose. Vaak is dit ziektebeeld een eerste manifestatie en een prognostisch kenmerk van een HIV-infectie. Orofaryngeale candidose zonder duidelijke oorzaak is een indicatie voor het verrichten van een HIV-test. Uiteindelijk ontstaat bij meer dan 90% van de AIDS-patiënten orofaryngeale candidose.^{1,2} Een dergelijke candidose leidt in deze patiëntengroep vaker tot perleches en oesophagitis. De klachten zijn ernstiger en zij kunnen eten en drinken in sterke mate belemmeren. In de meeste gevallen is *Candida albicans* de verwekker, maar ook infecties met andere species, zoals *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* en *Candida parapsilosis*, zijn beschreven.^{1,2,5}

Behandeling met lokale middelen is meestal onvoldoende. Derhalve wordt deze groep patiënten in geval van een ernstige candidose in het algemeen oraal of parenteraal behandeld met een antimycoticum, zoals fluconazol (Diflucan) of itraconazol (Trisporal).^{2,5} In geval van therapieresistente orale candidose moet rekening worden gehouden met een

TABEL 3.

Enkele differentieel-diagnostische mogelijkheden bij witte en/of erosieve plekken in de mond.

Witte plekken	Erosieve plekken
Candidose	Candidose
Herpes simplex	Herpes simplex
Leukoplakie	Aften
Lichen planus	Geneesmiddelenruptie
Secundaire syfilis	Primaire syfilis (ulcus durum)
Lupus erythematoses	



Figuur 6. Zygomycose van de wang.
(Foto: J. Anninga, Nijmegen.)

klinisch veelal niet te onderscheiden herpes-simplexvirusinfectie of met resistentie van de desbetreffende *Candida*-species tegen azolen.^{2,5} In geval van resistentie tegen azolen is behandeling met amfotericine een mogelijk alternatief. Om een eventuele herpes-simplexvirusinfectie vast te stellen, kan een uitstrijk, spoeling of biopt worden afgenomen voor een viruskweek.

Aspergillose

Aspergillose is na candidose de meest voorkomende opportunistische schimmelinfectie. *Aspergillus*-species komen overal in de omgeving voor. Inhalatie van de door deze schimmel gevormde sporen leidt onder normale omstandigheden niet tot ziekte, tenzij er sprake is van een gestoorde afweer, bijvoorbeeld in geval van neutropenie bij hematologische aandoeningen. *Aspergillus fumigatus* is het meest voorkomende pathogene micro-organisme in dit geval. In het merendeel van de gevallen is er sprake van een

LITERATUUR

- 1 Wout JW van 't, Kullberg BJ, Meis JFGM, Reiss P. Schimmelinfecties bij patiënten met een gestoorde afweer. Ned Tijdschr Geneesk 1995; 139: 1430-6.
- 2 Koks CHW, Schepens MHJ, Burger DM, Underberg WJM, Mulder JW, Meenhof PL, Beijnen JH. Drug development report: fluconazol in the treatment and prophylaxis of oral candidosis in HIV-infected patients. J Drug Dev 1993; 5: 235-49.
- 3 Dermatovenereologie voor de eerste lijn. Everdingen JJE van, Sillevius Smitt JH, editors. Alphen aan den Rijn: Samson Stafleu, 1989.
- 4 Scully C, Paes de Almeida O. Orofacial manifestations of the systemic mycoses. J Oral Pathol Med 1992; 21: 289-94.
- 5 Kullberg BJ, Wout JW van 't. Behandeling en prophylaxe van gegeneraliseerde mycosen. Ned Tijdschr Geneesk 1995; 139: 1436-41.
- 6 Drouhet E. Histoplasmosis. In: Tropical mycosis. Mahgoub ES, MacKenzie DWR, editors. Janssen Research Council 1991.
- 7 Koot RAC, Uum SHM van, Naber AHJ, Meis JFGM. Gegeneraliseerde histoplasmosis door endogene reactivering van een latente infectie bij een HIV-seronegatieve man. Ned Tijdschr Geneesk 1995; 139: 1454-6.
- 8 Verweij PE, Pauw BE de, Hoogkamp-Korstanje JAA, Kullberg BJ, Meis JFGM. Invasieve aspergillose: epidemiologie, diagnose en therapie. Ned Tijdschr Geneesk 1994; 138: 752-7.

luchtweginfectie, soms leidend tot een, meestal fatale, invasieve aspergillose.⁸ Orofaciale aandoeningen veroorzaakt door *Aspergillus* zijn onder andere sinusitis en orale afwijkingen.⁴

Orale laesies zijn gele of zwarte necrotiserende ulcera, vooral van palatum of tong. Differentieel-diagnostisch moet men hierbij altijd denken aan een zygomycose of *Pseudomonas*-infectie. De diagnose wordt gesteld door een microscopisch preparaat (histologie) van een biopt en een kweek van uitstrijk, spoeling of biopt. Daar *Aspergillus* overal in de omgeving kan voorkomen, is het kweken van deze schimmel geen bewijs

PRAKTISCHE PUNTEN

- Voor de behandeling en prognose van orale schimmelinfecties is het van belang onderscheid te maken tussen patiënten met en patiënten zonder verminderde afweer.
- *Candida albicans* kan bij ca. 50% van de gezonde bevolking uit de mond worden geïsoleerd: een positieve kweek is dus niet bewijzend voor een infectie.
- Witte laesies in de mond die niet zijn weg te vegen, kunnen een aanwijzing zijn voor een eventuele leukoplakie, die maligne kan ontaarden.
- In geval van therapieresistente orale candidose moet onder andere rekening worden gehouden met een klinisch niet te onderscheiden herpes-simplexvirusinfectie.
- Men moet zich altijd afvragen welke lokale of algemene factoren het ontstaan van een orale schimmelinfectie hebben bevorderd; als hierop geen direct antwoord kan worden gevonden, is verder onderzoek geïndiceerd.
- Door het toenemend aantal migranten en reizigers naar 'verre landen' moet ook de huisarts bedacht zijn op orofaryngeale infecties met minder bekende schimmels, zoals histoplasma.

van ziekte. Orale *Aspergillus*-laesies kunnen behandeld worden met amfotericine intraveneus.⁴

Zygomycose

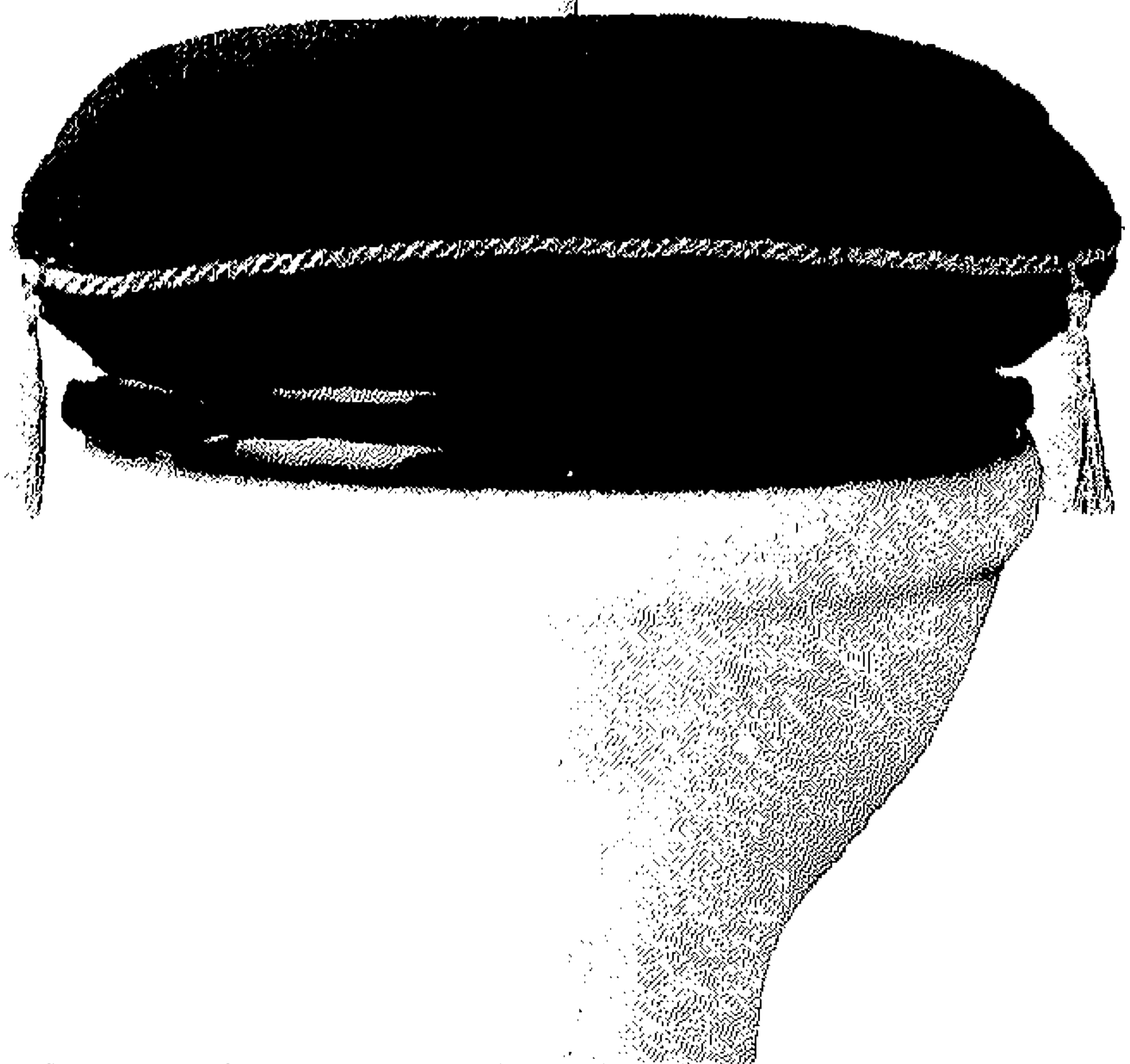
Net als *Aspergillus* komen fungi van de orde *Mucorales* wijd verspreid in de omgeving voor. Deze kunnen in het algemeen gekweekt worden uit de neus, keel, mond en faeces. Infecties met deze schimmel (ofwel zygomycosen) komen echter hoofdzakelijk voor bij patiënten met een verminderde afweer, zoals leukemie, lymfomen, diabetes met ketoacidose, brandwonden, ondervoeding en immunosuppressieve therapie. Rhinocerebrale zygomycose

se is vooral bij diabetes mellitus beschreven, maar ook bij AIDS. Het ziektebeeld is snel progressief en begint meestal in de neusholte of paranasale sinussen met pijn en afvloed uit de neus. Vervolgens treedt invasie van het palatum op, hetgeen leidt tot een typisch zwart necrotiserend ulcus (fig. 6). Soms begint de infectie

ook in het palatum. Invasie van de orbita kan leiden tot orbitale cellulitis, verstoorde oogbewegingen, proptosis en ptosis. Via bloedvaten of lamina cribrosa kan uiteindelijk intracraniale penetratie optreden.⁴

De diagnose wordt gesteld op een microscopisch preparaat en kweek van uitstrijk of biopt. Een

CT-scan kan de uitgebreidheid van de afwijking aangeven. Voor de therapie is controle van de er-aan ten grondslag liggende ziekte essentieel, samen met amfotericine en chirurgisch débridement.⁴ ■



MET TRIANAL ZIT JE ALTIJD GOED.

Uw recept **TRIANAL** tegen aambeien.

TriAnal - Samenstelling: Zalf en zetpillen met triamcinolonacetonide en lidocaïne HCL. **Indicaties:** Symptomatische behandeling van haemorrhoiden en pruritus ani. **Contra-Indicaties:** Tuberculeuse aandoeningen van de anusstreek. Bacteriële of door schimmels geïnfekteerde aandoeningen. Overgevoeligheid voor één der componenten (deze kan gepaard gaan met roodheid van de anale mucosa, alsmede met inflammatoire, perianale reacties). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die reeds een therapie met corticosteroiden ondergaan, aangezien resorptie mogelijk is. **Bijwerkingen:** Branderig gevoel. Eveneens waargenomen jeuk, toenemende tenesmus, vermeerderde secretie, laxerend effect maar ook obstipatie.

Will-Pharma, Postbus 30, 1160 AA Zwanenburg. (020) 4976551.

Als sommige
intimiteiten
gewenst zijn...

...geeft
GYNO-MYK
vaginale
candidose
geen enkele
kans.

GYNO
BUTOCONAZOLNITRAAT

MYK



SAMENSTELLING: 1. Gyno-Myk vaginale crème bevat 2% (20mg/g) butoconazolnitraat. 2. Gyno-Myk vaginale ovules bevatten 100 mg butoconazolnitraat. **INDICATIE:** Locale behandeling van vulvovaginale candidiasis. **CONTRA-INDICATIES:** Gyno-Myk dient niet te worden toegepast bij patiënten die overgevoelig zijn voor butoconazolnitraat of andere imidazolen. Gyno-Myk wordt niet gebruikt bij kinderen. **BIJWERKINGEN:** Soms treedt een gevoel van jeuk of branderigheid op. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN:** Gyno-Myk wordt alleen gebruikt op voorschrift van de arts. **GEBRUIK IN DE ZWANGERSCHAP EN TIJDENS DE LACTATIE:** Over het gebruik van butoconazolnitraat in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Butoconazolnitraat dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij de arts dit, in het belang van de patiënte, nodig acht. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven bij intravaginale toepassing van butoconazolnitraat. Zwangere vrouwen dienen bij het inbrengen van de crème geen applicator te gebruiken zonder nadere medische instructie. Ook tijdens de borstvoeding wordt het gebruik van dit geneesmiddel afgeraden. **DOSERING:** De crème of de ovules worden drie achtereenvolgende dagen, 's avonds voor het naar bed gaan gebruikt. Zonodig dient de behandeling met deze dosering te worden verlegd met opnieuw drie dagen. Gyno-Myk vaginale crème en ovules zijn in het Register ingeschreven onder RVG nr. 15.814 vaginale crème en RVG nr. 15.813 vaginale ovules U.R.

Will-Pharma

tel: +31 20 4976551, fax: +31 20 4977455.